Aus der medizinischen Universitätsklinik Zürich — Direktor: Prof. Dr. W. Löffler

Arbeit unter Leitung von
Priv.-Doz. Dr. R. Hegglin

Neuere Ergebnisse der Pneumoniebehandlung mit Sulfonamiden

Erfahrungen an der Med. Univ.-Klinik Zürich, vom Oktober 1941 bis August 1944

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

Vorgelegt von
CARL ARTHUR GENNHEIMER
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. W. Löffler

Zürich, 1945

Druck: Hallwag Bern

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Separatdruck aus der «PRAXIS»
Schweizerische Rundschau für Medizin

Bern, 6. Dezember 1945 . Nr. 49 . XXXIV. Jahrgang

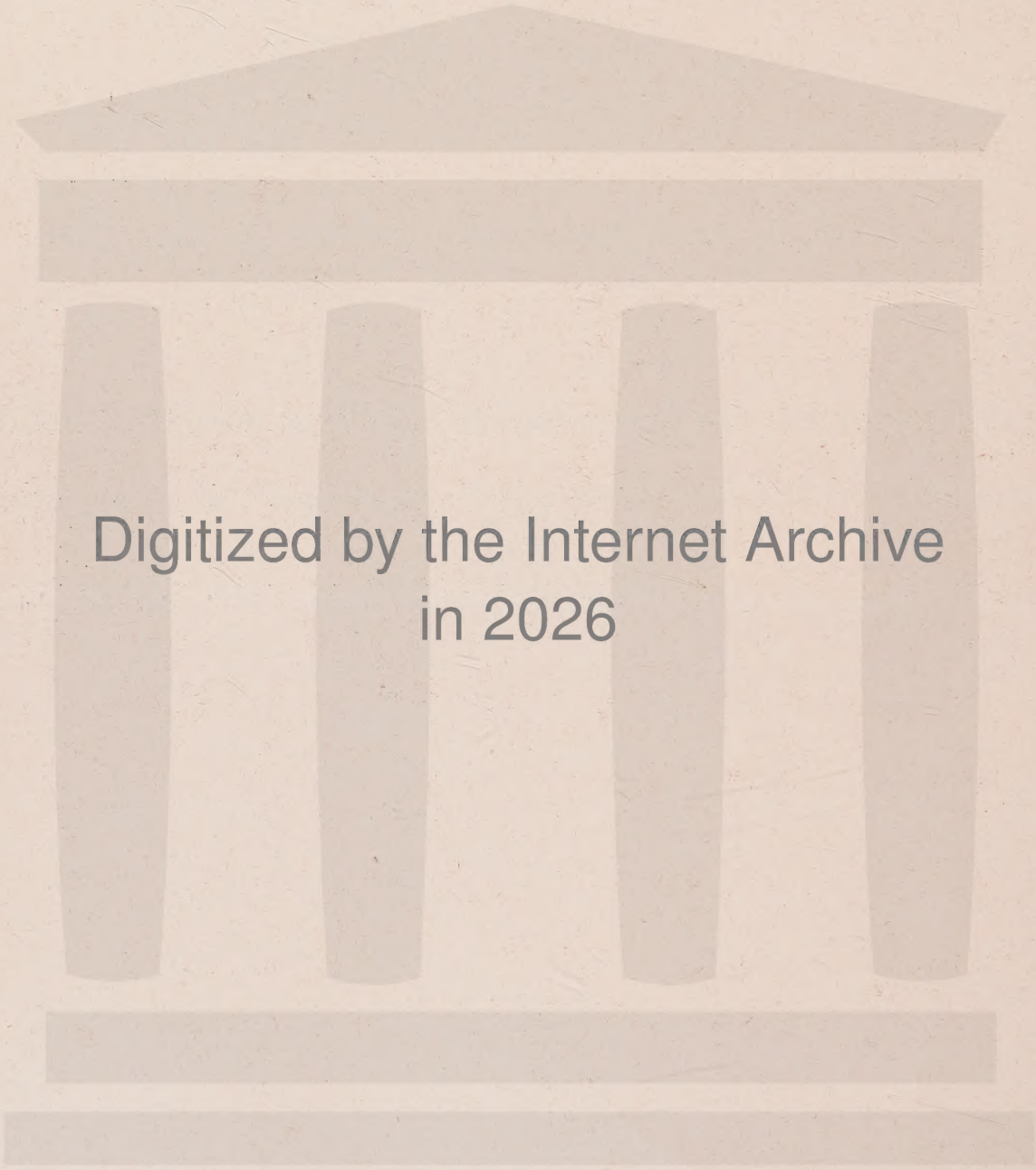
Aus der medizinischen Universitätsklinik Zürich — Direktor: Prof. Dr. *W. Löffler*

(Arbeit unter Leitung von Priv.-Doz. Dr. *R. Hegglin*)

Neuere Ergebnisse der Pneumoniebehandlung mit Sulfonamiden

Erfahrungen an der Med. Univ.-Klinik Zürich, vom Oktober 1941 bis August 1944

Von *Carl A. Gennheimer*


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507203_0021

Einleitung

Seit der Einführung der Chemotherapie in die Behandlung der Pneumonien im Jahre 1938 sind verschiedene Sulfonamidpräparate hergestellt und in den Handel gebracht worden. Dem ersten optimalen Präparat (Sulfapyridin = Dagenan) folgten weitere Sulfonamide: Cibazol, Irgamid, Irgafen, Pyrimal, Globucid, Diazil, Elkosin usw. Seit der Herstellung des Dagenans und des Cibazols war es das Bestreben, einerseits mit neueren Präparaten eine weiter Wirkungssteigerung zu erzielen, anderseits ging es darum, die Nebenwirkungen zu beseitigen oder wenigstens zu vermindern. Die meisten dieser Präparate haben sich bei kritischer klinischer Prüfung bewährt und sind allgemein im Gebrauch, wobei der praktische Arzt meist gewohnheitsmässig ein bestimmtes Präparat bevorzugt, dessen Wirkungen und Nebenwirkungen ihm vertraut sind.

Im folgenden werden einmal die Behandlungsergebnisse in der ersten Periode der Chemotherapieära (1938 bis Oktober 1941) mit einer späteren (Oktober 1941 bis August 1944) verglichen, da vermutet werden kann, dass das Problem der Chemoresistenz, das den Dermatologen so viel Sorgen bereitet, sich auch bei der Pneumonie stellen könnte.

Es sollen anderseits auch die Wirkungen und Nebenwirkungen der verschiedenen Sulfonamide einem Vergleich unterzogen werden, wobei festzustellen versucht wird, ob und was für Unterschiede sich zeigen.

Es ist bei statistischen Nachuntersuchungen besonders wichtig, dass man darauf achtet, von einem, in bezug auf frühere Arbeiten, gleichwertigen Ausgangsmaterial auszugehen; sonst haben vergleichende Untersuchungen keinen grossen Wert.

Dass in früheren Statistiken (*Gaisford*, *Hegler*, *Flippin*, *Reinhold* und *Schwarz*, *Wolf*, *Koch* u. a., siehe auch Tab. 12 in *Hegglins* « Die Chemotherapie der Pneumonien ») die Letalität der mit Sulfonamiden behandelten Pneumonien zwischen 4% und 21% schwankt, ist, abgesehen von der verschieden grossen Zahl der Beobachtungen, sicher zum grossen Teil darauf zurückzuführen, dass die Fälle nach verschiedenen Gesichtspunkten ausgewählt wurden (Einteilung nach bakteriologischen oder klinischen oder röntgenologischen Kriterien).

Ich halte mich daher an die Einteilung *Hegglins*, mit dessen Ergebnissen aus der frühesten Chemotherapieära. die dieser Arbeit zugrundeliegenden Resultate verglichen werden sollen, und bespreche die akuten primären Pneumonien getrennt von den sekundären Pneumonieformen (d. h. Pneumonien, die als Folge anderer Krankheiten, z. B. Bronchiektasien, Asthma, Lungenstauung bei Herzinsuffizienz, auftreten oder die noch zu einer anderen schweren Krankheit hinzukommen).

Da *Hegglin* sämtliche Krankengeschichten einer bestimmten Zeitperiode berücksichtigt hat, wird auch in dieser Arbeit in gleicher Weise vorgegangen, um jede Auswahl nach subjektiven Gesichtspunkten zu vermeiden. Das macht sich hauptsächlich im letzten Abschnitt, bei der Behandlung der sekundären Pneumonien, bemerkbar, da dort alle Fälle aufgeführt werden, die einen pneumonischen Befund aufweisen, auch wenn dieser gegenüber der Hauptkrankheit stark zurücktritt. Bei den primären akuten Pneumonien sind auch die Formen verwertet, die anerkanntermassen auf Sulfonamide nicht ansprechen; sie werden immerhin besonders ausgeschieden.

Die Fehler, die einer Statistik mit kleinen Zahlen anhaften, sind bekannt. Durch weitgehende Aufteilung nach Alter, Aetiologie usw. und Zusammenstellung gleichartiger Fälle wurde versucht, trotz teilweise kleiner Zahlen, gültige Werte zu bekommen.

Nach *R. Staehelin* gibt einzig die Fehlerberechnung nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung eine genügend grosse Genauigkeit. Erst wenn der Einfluss der Therapie grösser sei als der dreifache mittlere Differenzfehler, könne man mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit behaupten, dass der Unterschied nicht durch zufällige Streuung bedingt sei. Für die mathematische Methode stehen uns aber die nötigen Zahlen nur zum kleinen Teil zur Verfügung, so dass wir darauf verzichten müssen. Auch versagt diese Methode, wenn das Krankengut der beiden Vergleichsperioden nicht nach den gleichen Grundsätzen bearbeitet wurde. Man denke dabei nur an die Verschiedenheiten, die sich ergeben, je nachdem ob man die Einteilung in kruppöse — oder Bronchopneumonien nach klinischen und röntgenologischen Gesichtspunkten vornimmt. « Auch bei klinisch als klassisch anzusprechenden lobären Pneumonien ist das Röntgenbild nicht selten in enttäuschender Weise lobulär bis pseudolobulär » *(Löffler)*.

Nur dadurch, dass wir alle akuten primären Pneumonien und nicht nur die Pneumokokkenpneumonien in die Statistik einbeziehen, können wir ein möglichst wirklichkeitsgetreues Bild von den Leistungen der Chemotherapie und besonders auch eine Vergleichsmöglichkeit gegenüber früheren Statistiken erhalten *(Hegglin)*.

Eigene Beobachtungen

Vom Oktober 1941 bis August 1944 kamen an der Zürcher Klinik 496 Pneumonien zur Behandlung.

In dieser Zahl sind sämtliche Pneumonien inbegriffen, nämlich die sogenannten akuten primären Pneumonien (kruppöse und Bronchopneumonien) sowie die Pneumonien bei anderen Krankheiten, die wir als sekundäre Pneumonien bezeichnen (vorwiegend Bronchopneumonien).

130 von den 496 Patienten kamen afebril in die Klinik, sei es, weil sie zu Hause bereits mit Erfolg chemotherapeutisch behandelt wurden, sei es, dass sie nach spontaner Entfieberung wegen Pflegemangels eingewiesen wurden.

Diese 130 Fälle müssen bei der weiteren Untersuchung ausser Betracht gelassen werden, da sich weder der Temperaturverlauf noch die Therapie ausserhalb der Klinik mit genügender Genauigkeit nachkontrollieren lassen. Nur bei der Berechnung der Gesamtletalität werden diese 130 Fälle berücksichtigt werden, da zum Vergleich mit der Letalität in einer früheren Periode sämtliche beobachteten Pneumonien aufgeführt werden müssen, um nicht ein falsches Bild zu bekommen.

Es bleiben noch 366 Fälle; davon sind 318 akute primäre Pneumonien und 48 sekundäre Pneumonien, die gesondert besprochen werden.

Bei sämtlichen Fällen wurden die Infiltrate röntgenologisch festgehalten.

Tabelle 1.

Die Verteilung der Altersklassen.

	Akute primäre Pneumonien	Sekundäre Pneumonien
10—20 Jahre	27	—
21—30 „	61	1
31—40 „	70	5
41—50 „	53	4
51—60 „	45	6
61—70 „	39	15
71—80 „	18	14
81—90 „	5	3
Total	318	48

Da die sekundären Pneumonien meist als Folge einer Herzinsuffizienz auftreten, nimmt die Zahl der Fälle naturgemäss mit höherem Alter zu, während die akute primäre Pneumonie eher eine Krankheit des mittleren Lebensalters ist.

Tabelle 2.

Die Pneumonieerreger bei den chemotherapeutisch behandelten Fällen.

	Hegglin		Eigene Fälle	
	Anzahl	in %	Anzahl	in %
Pneumokokken	344	67,6	169	53,2
Streptokokken	30	5,9	50	15,7
Staphylokokken	—	—	7	2,2
Friedländer	1	0,2	—	—
Bakt. Infl. Pfeiffer	10	1,9	5	1,6
Pyokokkus aureus	—	—	2	0,6
Viruspneumonie	—	—	14	4,4
War. pos. Infiltrat	—	—	2	0,6
Unklare Aetiologie	126	24,4	69	21,7
Total	511	100	318	100

In unserem Material erscheinen die Streptokokken häufiger als bei der Zusammenstellung von *Hegglin*. Es wurden nur dort Streptokokken als Erreger angenommen, wo im Sputum keine anderen Erreger gefunden werden konnten, was aber noch nicht besagen kann, dass die betr. Pneumonie durch Streptokokken verursacht wurde. Es ist vorderhand aber nicht möglich, mit Sicherheit festzustellen, ob es sich nur um Epiphyten oder um den Krankheitserreger handelt. Die Diagnose Streptokokkenpneumonie bleibt noch recht unbefriedigend und willkürlich.

Die Pfeifferbazillen wurden durch Agglutination im Serum als Krankheitsursache bestätigt.

Die Kenntnis der Viruspneumonien wurde erst durch die Chemotherapie gefördert, bzw. die Resistenz einer ganzen Gruppe von Pneumonien war der Anlass, dass diese näher untersucht wurde. Die Viruspneumonien wurden in der Tabelle *Hegglins* noch nicht ausgewertet. Seit 1942 hat aber diese Pneumonieform steigende Bedeutung erlangt (*Gsell* und *Engel*, *Haemig* und *Heyden*, *Hegglin*, viele angelsächsische Autoren). Bei den Fällen mit unklarer Aetiologie wurde meist ein eigentliches Lungensputum vermisst, so dass eine bakteriologische Untersuchung nicht durchgeführt werden konnte.

Tabelle 3.

Die Verteilung der Pneumokokkentypen bei den akuten primären Pneumokokkenpneumonien.

Verteilung der Typen bei 169 Pneumokokkenpneumonien.

Typ	Fälle	Typ	Fälle	Typ	Fälle
I	38	XII	2	XXVIII	4
II	13	XIII	2	??	24
III	23	XIV	1	nicht typisiert	
IV	7	XV	1		
V	5	XVI	3		
VI	3	XVII	1		
VII	10	XVIII	1		
VIII	11	XIX	3		
IX	7	XXI	2		
X	5	XXIV	3		

Die pathogene Bedeutung der Pneumokokken wurde nur zum Teil durch Agglutination im Serum nachkontrolliert, so dass möglicherweise auch epiphytäre Pneumokokken als pathogen angesprochen wurden.

Bakteriämie: wurde 2mal beobachtet:

1. M. O., 60j. ♂ Pneumonie li. Unterlappen, im Sputum und Blutkulturen Pneumokokken Typ 12. Auf Cibazol Entfieberung in 48 Std. Resorption des Infiltrates trotz metapneumonischem Exsudat mit Pneumokokken Typ 12 in 9 Tagen.

2. H. E., 37j. ♂ Pneumonie li. Oberlappen, im Sputum und Blutkultur Pneumokokken Typ 4, reagierte nicht auf Irgamid, entfieberte nach Umstellen auf Dagenan, Rezidiv mit Pneumotyp 4, entfieberte auf Irgamid in 84 Std. Nach 11 Tagen erneutes Rezidiv mit Pneumokokken Typ 7 im Sputum und pos. Blutkultur, Agglutination im Serum immer neg. Entfiebert nach Dagenan und Cibazol, nach 3 Tagen Wiederanstieg der Temperatur. Exitus an inzwischen aufgetretener Meningitis (s. auch Tab. der Rezidive und Todesfälle).

Ueber das Ansprechen der bakteriämischen Fälle im Vergleich zu den abakteriämischen lässt sich aus diesen Fällen nichts ableiten, da die Blutkulturen nicht systematisch angelegt wurden.

Die Sulfonamidbehandlung der akuten primären Pneumonien

Ein einfaches und zuverlässig zu bewertendes Kriterium für die Wirkung der Chemotherapie bei den Pneumonien bietet die Beeinflussung der Temperatur.

Bei unseren Fällen wurde Entfieberung angenommen, wenn die Temperatur auf 37,2 gesunken war und mindestens 24 Stunden darunter blieb.

In Tab. 4 sind alle 318 akuten Pneumonien aufgeführt, gleichgültig welcher Aetiologie sie waren.

Tabelle 4.

Entfieberung in Std. nach Therapiebeginn.

Entfieberung n. Std.	Cibazol		Dagenan		Irgafen		Diazil		Elkosin		andere		Total
12 Std.	18		2		2		6		2		2		32	
24 „	25	60,3%	8	60,7%	5	58%	14	62,9%	11	78,7%	2		65	61,2%
36 „	18		4		2		8		5		-		37	
48 „	19		6		13		16		4		2		60	
72 „	20		2		5		10		2		3		42	
96 „	9		—		6		4		1		1		21	
120 „	6		2		1		—		—		—		9	
144 „	6		—		3		10		2		1		22	
länger	9		5		—		2		—		4		20	
gestorben	3		4		1		—		1		1		10	
Fälle	133		33		38		70		28		16		318	

Diese Zahlen stimmen ungefähr mit denen, die *Hegglin* für Sulfapyridin und Sulfathiazol erhielt, überein:

Tabelle 5.

	Entfieberung in Std.						Keine Tendenz zur Entfieberung
	12	24	36	48	72	96	
Sulfapyridin	55	120	30	85	20	9	40
359 Fälle							
in %	15,4	33,6	8,4	23,8	5,6	2	11,2%
	81,2%						
Sulfathiazol							
121 Fälle	8	15	16	22	14	21	25
in %	6,7	12,4	13,2	18,2	11,6	17,3	20,6%
	50,5%						

Dass das Dagenan in Tab. 4 weniger gut wegkommt, ist offenbar darauf zurückzuführen, dass dieses Präparat seit Einführung der weniger toxischen Sulfonamide auf der Klinik nur noch bei den schwersten Fällen in Anwendung gebracht wird. In Tab. 4 sind zum Vergleich mit den Zahlen *Hegglins* sämtliche akuten Pneumonien aufgeführt, nicht nur die Pneumokokkenpneumonien. Auch für die Prognose der akuten Pneumonien im allgemeinen muss man sämtliche Fälle berücksichtigen, denn wo keine Möglichkeit besteht, das Sputum systematisch bakteriologisch zu untersuchen, wie z. B. in kleineren Spitälern oder in der Privatpraxis, da wird man erst aus dem eventuellen Versagen der

Chemotherapie annehmen, dass die Pneumonie keine pneumokokkenbedingte war.

Tabelle 6.

Die Wirkung der verschiedenen Sulfamide auf die akute Pneumokokkenpneumonie.

Entfieb. in Std.	Cibazol		Dagenan		Irgafen		Diazil		Elkosin		andere	Total	
12 Std.	9		2		1		2		2		2	18	
24 Std.	10	40—	7	13—	2	12—	9	18—	5	12—	2	35	
36 Std.	9	55,5%	1	76,5%	1	54,4%	4	53%	4	92,5%	-	19	60,2%
48 Std.	12		3		8		3		1		2	29	
72 Std.	11		1		3		7		1		1	24	
96 Std.	7		—		4		4		—		—	15	
120 Std.	3		—		1		—		—		—	4	
länger	9		1		2		5		—		3	20	
gestorben	2		2		—		—		—		1	5	
Total	72		17		22		34		13		11	169	

Aus Tab. 6 lässt sich folgendes herauslesen:

1. Es ist eigentlich verwunderlich, dass die Resultate bei den Pneumokokkenpneumonien nicht besser ausgefallen sind, als wenn der Berechnung auch die nicht pneumokokkenbedingten Pneumonien zugrunde gelegt werden (Tab. 4). Man kann diese Tatsache nur so deuten, dass die Streptokokkenpneumonien doch auch auf Sulfonamide ansprechen, was aber der klinischen Erfahrung am Einzelfall widerspricht, oder dass diese Pneumonieformen in vielen Fällen spontan schon nach wenigen Tagen entfiebern.

2. Für eine prozentuale Berechnung der Wirksamkeit auf die Promptheit der Entfieberung bei den einzelnen Sulfonamidpräparaten ist die Anzahl der Fälle etwas klein. Mit der nötigen Reserve betrachtet, entsprechen aber die Resultate für Sulfapyridin und Sulfathiazol durchaus den früheren Resultaten *Hegglins*, welcher seinerzeit bei Dagenan innerhalb der ersten 48 Stunden bei 81,2%, bei Cibazol in 50% Entfieberung beobachtete. Auch die Resultate bei den übrigen Präparaten entsprechen im ganzen den früheren Mitteilungen: So sah *Gsell* bei Elkosin Entfieberung innert 48 Stunden bei akuter kruppöser Pneumonie in 91,5%, bei akuter Bronchopneumonie in 86%. Mit Irgafen entfieberten von 11 kruppösen Pneumonien 6 innert 48 Stunden (54,5%) *(Gsell)*.

Hegglin und *Moeschlin* beobachteten mit Diazil in 45% Entfieberung innert 48 Stunden.

Wenn schon die Zahl der mit Elkosin behandelten Fälle sehr gering ist, so ist doch das ausserordentlich gute Resultat, gemessen an der Temperaturbeeinflussung, bemerkenswert, deckt es sich doch mit den Resultaten, die *Gsell* an einem grösseren Material erhalten hat.

Bemerkenswert in Tab. 6 ist auch das Ergebnis mit Dagenan, weil heute an der Klinik Sulfapyridin nicht mehr routinemässig, sondern nur bei schwersten Fällen verabreicht wird.

Die nächste Tabelle zeigt die Temperaturbeeinflussung durch Sulfonamide bei den verschiedenen Pneumonieerregern.

Tabelle 7.

Entfieberung in Std.	12	24	36	48	72	96	120	länger	gest.
169 Pneumokokkenpneumonien	18	35	19	29	24	15	4	20	5
50 Streptokokkenpneumonien	3	11	4	15	7	4	—	4	2
7 Staphylokokkenpneumonien	1	—	2	1	—	—	—	3	—
2 Pyokokkus aureus Pneumon.	—	—	—	—	—	—	—	1	1
5 Bact. Influenzae Pfeiffer	1	1	—	1	2	—	—	—	—
14 Viruspneumonien	—	—	—	2*	—	—	4	8	—
2 WaR pos. Infiltrate	—	1*	—	—	1*	—	—	—	—
69 Unklare Aetiologie	9	17	12	12	8	1	2	6	2

* = Entfiebern zwischen dem 7. bis 10. Krankheitstag.

Aus Tab. 7 ist deutlich zu sehen, dass die Viruspneumonien und die durch den Pyokokkus aureus verursachten Pneumonien auf die Sulfonamide keineswegs gesetzmässig reagieren.

In Beobachtung standen 17 Viruspneumonien; davon wurden 14 mit Sulfonamiden behandelt, ohne dass sich in der Entfieberung gegenüber den Unbehandelten ein Unterschied zeigte:

Tabelle 8.

Viruspneumonien entfiebern am	6.	7.	8.	9.	10.	12.	Kr.Tag
3 Unbehandelte	—	2	1	—	—	—	
14 mit Sulfonamiden behandelte ..	—	3	2	2	4	3	

In der Letalitätsstatistik wirkt sich das Nichtansprechen der Viruspneumonien auf die Chemotherapie nicht aus, da bisher an der Zürcher Klinik keine Viruspneumonie-Todesfälle vorgekommen sind. Die Erfahrungen der Sulfonamidtherapie bei Viruspneumonien entsprechen in vollem Umfange den zahlreichen amerikanischen Mitteilungen.

Es soll weiterhin untersucht werden, ob der Zeitpunkt des Therapiebeginnes einen Einfluss auf die Entfieberung hat.

Tabelle 9.

Einsetzen der Therapie nach Krankheitsbeginn bei 318 akuten primären Pneumonien.

Tage:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	länger
Zahl der Fälle...	26	78	71	44	30	23	12	8	2	24
davon entfiebern innert 48 Std....	20	53	42	26	12	11	7	6	—	17
in %	77%	68%	58%	59%	40%	52%	58%	75%	—	71%

Nach Tab. 9 scheint doch der Zeitpunkt des Therapiebeginnes einen gewissen Einfluss auf die raschere oder langsamere Entfieberung zu haben. Von den am ersten Tag behandelten sind nach 48 Stunden 77% fieberfrei, dann sinkt der Prozentsatz bis zum 4.—5. Tag, um bis zum 8. Tag wieder anzusteigen, was sich dadurch erklären könnte, dass man sich nun dem Zeitpunkt nähert, an dem in günstigen Fällen auch ohne Therapie die Krise eintritt.

Immerhin sind diese Zahlen wegen der geringen Anzahl von Fällen nicht beweisend; sie unterstützen aber den subjektiven Eindruck.

Auch auf die Mortalität scheint der Zeitpunkt des Therapiebeginnes nicht ohne Einfluss zu sein.

Von 175 in den ersten 3 Tagen Behandelten starben 4 = 2,3%. Von 143, die erst nach dem 3. Krankheitstag in Behandlung kamen, starben 6 = 4,2%. Auch hier kann man den Einwand erheben, dass der Unterschied bei dem kleinen Material zu gering sei, um zu überzeugen.

Als Ergebnis dieser Untersuchung kann somit festgestellt werden, dass bei der Pneumonie eine fassbare Verminderung der Wirkung der optimalen Sulfonamide, gemessen an der Temperaturbeeinflussung, im Zeitpunkt vom Oktober 1941 bis August 1944 gegenüber den Untersuchungen Hegglins vor Oktober 1941 nicht nachgewiesen werden kann.

Die Pneumonietodesfälle

A. Von den beobachteten 496 Pneumoniepatienten sind *31 = 6,3%* gestorben. Unter den 496 Fällen befinden sich auch die 130, die, weil bereits afebril eingeliefert, in der Klinik nicht mehr behandelt wurden. Ebenfalls sind auch alle sekundären Pneumonien und diejenigen akuten Pneumonien, die in den ersten 24 Stunden starben, darunter. Die Zahl von 6,3% entspricht also der Gesamtletalität *aller* vom Oktober 1941 bis August 1944 an der Zürcher Klinik beobachteten Pneumonien. Dieser Prozentsatz entspricht auffallend den Erfahrungen *Hegglins*, welcher 1938 bis August 1944 unter 511 Pneumonien total 31 Todesfälle = *6,2%* feststellte.

B. *Die Todesfälle bei den 318 akuten primären Pneumonien.*

Tabell e 10.

Die Verteilung der Altersklassen.

Alter	Fälle	gestorben
10—20 Jahre	27	2 = 7,4%
21—30 „	61	0 0
31—40 „	70	1 = 1,4%
41—50 „	53	0 0
51—60 „	45	3 = 6,7%
61—70 „	39	0 0
71—80 „	18	4 = 21%
81—90 „	5	0 0
Total	318	10 = 3,2%

Von den Patienten, die gestorben sind, kamen 4 bereits moribund in die Klinik und waren weniger lang als 24 Stunden in Behandlung. Diese 4 Todesfälle können daher kaum einem Versagen der Therapie zur Last gelegt werden.

Bei den 318 akuten primären Pneumonien bleiben als Therapieversager also noch 6 Todesfälle=1,9%. Von diesen 6 waren 3 noch mit einem Herzbefund belastet, der wahrscheinlich mit Schuld am fatalen Ausgang hatte. Aus Tab. 10 geht auch deutlich die stärkere Gefährdung der höheren Altersklassen hervor.

Bei *Hegglin* blieben nach Ausscheiden der in den ersten 48 Stunden Gestorbenen noch *3,5% Todesfälle.*

Hegler sah 1,2% *Todesfälle*, wenn die Pneumonien mit gleichzeitig bestehenden Komplikationen anderer Organe nicht mitgezählt wurden.

Zusammenfassend liegt also auch in bezug auf die Letalität keine Verschlechterung der Sulfonamidtherapie gegenüber früher vor. (Siehe Tab. 11.)

Tabelle 11. **Todesfälle an akuter primärer Pneumonie.**

† in Std. nach Therapiebeginn	Name	Kr.Tag	Aetiologie	Medikament Dosis*	Sektion, Nebenbefund	Bemerkungen
	A) Fälle, die weniger lang als 24 Stunden in Behandlung waren:					
9	F. W. 15j ♂	2.	?	Dagénan 10 g	Grippepneumonie in allen Lungenlappen. Erguss re. 600 cm³	Status thymolymphaticus.
12	H. H. 51j. ♂	5. moribund	Pn 10	Dagénan 2/10, 10	Fibrinöse Pneumonie li. alte Induration. re. oben.	Myokarditis, Dilatatio cordis, interstitielle Nephritis. Cirrhosis Laennec.
12	A. G. 78j. ♂	5.	?	Cibazol 2/9, 9 g	Lobäre Pneumonie, rechter und linker Unterlappen.	Universelle Arteriosklerose.
18	E. R. 77j. ♂	4.	Pn 3	Cibazol 6 g	Grippepneumonie, li. Unter- und re. Mittel- und Unterlappen.	Braune Atrophie des Myokards.
	B) Fälle, die 48—60 Std. in Behandlung waren:					
48	J. A. 73j. ♂	4.	Pn 3	Dagénan 2/6, 10 g	Lungenemphysem und Oedem, Infiltrate in bd. Oberlappen.	Koronarsklerose, Leberzirrhose.
60	W. T. 17j. ♂	4.	Pyococcus aureus	Dagénan 2/10, 27	Haemorrhagische Pneumonie in allen Lungenlappen.	Akute Stauungsorgane.
	C) Fälle, die länger als 10 Tage in Behandlung waren:					
12 Tage	T. W. 55j. ♂	4.	Streptokokken	Irgafen 2/3, 20	Fibrinöse Pneumonie li. u. re. Unterlappen, graue Hepatisation.	Endocartitis chron. fibr. valvulae mitralis. Stenos. Koronarsklerose des Ramus descend. li. Schwere Arteriosklerose der Aorta mit Medianekrose.
	D) Fälle, die an Pneumoniekomplikationen gestorben sind:					
30 Tage	M. S. 78j. ♀	2.	Pn 1	Cibazol 3/6, 36	Empyem re. u. li. kompr. Atelektase aller Lungenlappen. Zyl. Bronchiektasien, drainiert. Pyarthr. humperoscapularis re., Phlegmone re. Oberarm u. Schulter. Pneumococcus Typ 1.	Todesursache: Atelektase.
39 Tage	E. H. 37j. ♂	3.	Pn 4 1. Recidiv Pn 4 2. Recidiv Pn 7	Irgamid 44 g Dagénan 37 g Cibazol 22 g	Atyp. lobäre Pneumonie li. Lunge, entzündl. Hyperämie re. Unterlappen Leptomeningitis purulenta d. Konvexität u. Hirnbasis (Streptococcus pyog. non haemolyt.). Endocarditis verrucosa valv. mitralis.	
66 Tage	J. M. 52j. ♂	2.	Streptococcus pyogenes non haemolyticus	Elkosin 3/6, 15 g Dagénan 45 g	Keine Entfieberung in 11 Tagen, wegen vorstehendem Empyem u. Lungenabszess Verlegung auf Chirurgie f. Bülau. Nach 39 Tagen Abszesseröffnung, 27 Tage darauf Exitus.	

* Dosierung: Die erste Ziffer bedeutet die Anfangsdosierung, die zweite die Tagesdosierung und die dritte Zahl die Gesamtdosis in g, z. B. 2/10, 20 g = 2 g Anfangs-, 10 g Tages- und 20 g Gesamtdosis.

Schliesslich seien noch die verschiedenen Pneumonieerreger in bezug auf ihren Anteil an der Mortalität untersucht.

Tabelle 12.

Die Pneumonieerreger bei den Todesfällen.

Von 38	Pneumokokkentyp 1 Pneumonien starben	1 =	2,6%
„ 23	„ 3 „ „	2 =	8,7%
„ 108	„ X „ „	2 =	1,9%
„ 50	Streptokokken „ „	2 =	1 %
„ 2	Pyokokkus aureus „ „	1 =	50 %
„ 69	Pneumonien unklarer Aetiologie „	2 =	2,9%

Ein nennenswerter Unterschied bei den einzelnen Pneumokokkentypen kann beim vorliegenden Untersuchungsgut nicht festgestellt werden. Der schlechteste Prozentsatz bei Typ III ist immerhin bemerkenswert. Die gute Prognose der Streptokokkenpneumonien lässt weitere Zweifel an der richtigen diagnostischen Erfassung dieser Pneumonieform aufkommen. Die schlechte Prognose der Staphylokokken-Lungenentzündung ist wieder bestätigt.

Der Pneumonieverlauf unter Sulfonamidtherapie.
Febrile Nachschübe

ohne fassbares pathologisch-anatomisches Substrat.

In 23% der Fälle wurden leichte febrile Nachschübe festgestellt. Sie traten meist am 2.—4. Tag auf, gingen selten über 37,8° und dauerten nicht länger als 24—48 Stunden. *Reinhold, Flippin* und *Schwarz* sahen diese Fieberschübe in 15%. Die Ursache dieser Fieberschübe ist noch nicht geklärt. Es wird vermutet, dass es sich um ein Resorptionsfieber handelt, bedingt durch Alveloarexsudat *(Staehelin)*.

Fieberschübe mit
pathologisch-anatomisch fassbarem Substrat.

Sterile Begleitergüsse.

Sterile Begleitergüsse wurden 56mal beobachtet = in 18%, davon 25mal mit Fieber bis 38° von 3—7 Tagen Dauer. Diese Begleitergüsse lassen sich durch die Therapie mit Sulfonamiden nicht beieinflussen.

Staehelin beobachtete bei den symptomatisch behandelten Pneumonien seröses oder sero-fibrinöses Exsudat in 10—15%. *Hegler, Wildgrube, Flippin, Reinhold* und *Schwarz, Hegglin* sahen in ca. 4% grössere Ergüsse.

Die Zunahme gegenüber den früheren Untersuchungen ist vielleicht darauf zurückzuführen, dass heute besser auf diese Ergüsse geachtet wird und auch kleinste Winkelergüsse vermerkt werden.

Es sei besonders darauf hingewiesen, dass in ca. der Hälfte dieser Beobachtungen trotz des Ergusses keine Temperaturerhöhung auftrat.

Rezidive.

Das Rezidiv ist von der wiederholten Erkrankung an Pneumonie, nach längerem Intervall, zu unterscheiden *(Staehelin)*. Ein Rezidiv im strengen Sinne liegt aber auch bei kurzem Intervall nur vor, wenn es durch den gleichen Erreger wie die erste Erkrankung hervorgerufen wird. Findet man bei der zweiten Erkrankung einen anderen Pneumokokkentyp, so handelt es sich um eine Neuinfektion, die bei kurzem Intervall wahrscheinlich auf dem Boden des noch nicht resorbierten ersten Infiltrates einen günstigen Boden findet und klinisch als echtes Rezidiv imponiert.

Tabelle 13.

Name			Behandelt mit	Lokalisation 1. Erkrankung	Rezidiv	Aetiologie 1. Erkr.	Rezidiv	Intervall zwischen Entfieb. u. Rezidiv	Behandlung des Rezidives mit	Fieber Dauer	Fieber Max. Temp.	Bemerkungen
H. F.,	52j.	♂	Diazil	Li. U. Lapp.	Re. U. Lapp.	Strepto	?	3 Tage	Dagenan	24 Std.	38,5°	
J. V.,	77j.	♂	Cibazol	Bde. U. Lapp.	Bde. U. Lapp.	Strepto	?	8 Tage	Cibazol	12 Std.	39°	Herzinsuffizienz
L. R.,	74j.	♀	Cibazol	Bde. U. Lapp.	Bde. U. Lapp.	?	?	10 Tage	Dagenan	24 Std.	38°	Emphysembronchitis
A. H.,	35j.	♂	Elkosin	rechts lobulär	rechts lobulär	Strepto	?	10 Tage	Dagenan	24 Std.	39,5°	
A. W.,	81j.	♂	Elkosin	Re. U. Lapp.	Li. U. Lapp.	Pn 17	?	14 Tage	Elkosin	72 Std.	39,5°	
J. M.,	73j.	♀	Cibazol	Li. U. Lapp.	Re. U. Lapp.	Pn 28	Pn 28	8 Tage	Cibazol	24 Std.	39°	Erste Behandlung zu früh abgebrochen.
				2. Rezidiv	Bde. U. Lapp.		Pn 28	8 Tage	„	24 Std.	39°	
				3. Rezidiv	Bde. U. Lapp.		Pn 28	8 Tage	„	24 Std.	39°	
E. H.,	37j.	♂	Irgamid	Li. Lunge	Li. Lunge	Pn 4	Pn 4	11 Tage	Irgamid	84 Std.	40°	Nach Entfieberung beim 2. Rezidiv, Wiederanstieg der Temp. u. Exitus an Meningitis (Grumbach u. Hegglin)
			Dagenan	2. Rezidiv	Li. Lunge		Pn 7	11 Tage	Cibazol u. Dagenan	24 Std.	40°	
H. Pf.,	47j.	♂	Irgafen	Li. perihilär	Re. perihilär	Pn 9	Pn 2	27 Tage	Cibazol	48 Std.	40,2°	
F. B.,	61j.	♂	Irgafen	Re. U. Lapp.	Re. U. Lapp.	Pfeiffer	?	38 Tage	Cibazol	24 Std.	40°	

Wie Tab. 13 zeigt, sind von den 9 Fällen 2 als Wiedererkrankung nach längerem Intervall zu bezeichnen. Bei 5 Fällen konnten bei der zweiten Erkrankung im Sputum keine Erreger gefunden werden. Ein Patient, J. M., hatte drei sichere echte Rezidive mit dem gleichen Pneumokokkentyp (28). Ein Patient, E. H., machte 11 Tage nach einem echten Rezidiv eine Neuinfektion mit einem anderen Pneumokokkentyp durch, der er nach Auftreten einer Meningitis erlag (siehe *Grumbach* und *Hegglin*).

Die Zahl der Rezidive hat mit 7 = 2,1% gegenüber früher nicht zugenommen *(Hegglin* 3,7%, *Hegler* 4%).

Wie Tab. 13 zeigt, reagierten die meisten Rezidive innerhalb 24 Stunden auf die Chemotherapie, was im Gegensatz zu den Beobachtungen *Hegglins* steht, welcher keine deutliche Wirkung der Sulfonamidtherapie auf das Pneumonierezidiv sah.

Wanderpneumonie.

Die Wanderpneumonie ist vom Rezidiv insofern verschieden, als die neuen Infiltrate sich ausbilden, bevor die erste Erkrankung überwunden ist. *Hegglin* hat unter 511 mit Sulfapyridin und Sulfathiazol behandelten Pneumonien nur eine, chemotherapeutisch nicht zu beeinflussende Wanderpneumonie beobachtet.

Unter 318 mit Sulfonamiden behandelten akuten Pneumonien sahen wir 2 Wanderpneumonien: 1 Patient H. K., mit Irgamid behandelt, entfieberte nach 144 Stunden (9. Krankheitstag), Resorption der Infiltrate in 4 Wochen. Der zweite Patient, M. T., reagierte in keiner Weise auf Irgamid; es traten immer neue Infiltrate auf. 120 Stunden nach Umstellung auf Dagenan Entfieberung (12. Krankheitstag), Resorption in 5 Wochen.

Bei den sekundären Pneumonien sahen wir 2 Wanderpneumonien; beide wurden afebril eingeliefert, mit schwerer Herzinsuffizienz. Beide reagierten in keiner Weise auf die Therapie mit Dagenan, Cibazol und Diazil und kamen ad exitum.

Empyem.

Empyeme traten vor der Sulfonamidära in 2—5% der Fälle auf, bei Behandlung mit Sulfonamiden in 2% *(Hegler)*, 1% *(Flippin, Reinhold* und *Schwarz)*. *Hegglin* sah vor 1941 überhaupt keinen Fall, bei dem sich das Empyem mit Sicherheit nach Einsetzen der Chemotherapie entwickelt hat.

In unserem Material fanden wir bei 318 Pneumonien 11 Empyeme = 3,4%. Davon traten 10 Empyeme mit Sicherheit schon *vor* der Behandlung auf. 1mal handelte es sich um den von *Grumbach* und *Hegglin* veröffentlichten Fall I. S., eines 61jährigen Mannes, bei dem sich während eines Pneumonierezidives ein Empyem ausbildete. Hier handelte es sich um eine Resistenzerhöhung unter der Therapie, aber das Empyem war bei Beginn der Behandlung möglicherweise ebenfalls schon ausgebildet. Es liegen somit, vielleicht mit Ausnahme dieses Falles, keine Beobachtungen vor, dass sich ein Empyem *unter* der Behandlung mit Sulfonamiden ausgebildet hätte. Die früher an der Zürcher Klinik gemachten Erfahrungen haben sich somit weiter bestätigt. Auf das ausgebildete Empyem hat die Therapie mit Sulfonamiden keinen Einfluss, da das Medikament nicht in genügender Konzentration an die Pneumokokken gebracht

werden kann; es besteht infolgedessen die Gefahr einer Resistenzerhöhung der Pneumokokken auch bei intrapleuraler Anwendung.

Tabelle 14.

Die Erreger bei den 11 Empyemen.

	Pneumokokkentyp						Streptokokkus pyogenes non hämolyticus
	I	III	V	VII	VIII	IX	
Anzahl	5	1	1	1	1	1	1

1 Empyem heilte ohne weitere Therapie mit Schwarte.

Tabelle 15.

Patient		Aetiologie	Therapie	Lungenabszesse: Entfieberung	Abszess aufgetreten	Bemerkungen
E. H. 30j.	♀	Streptokokken	Diazil + Dagenan	keine	vor Behandlung	entfiebert auf Neo-Mesarca + Kurzwellen
U. B., 41j.	♂	Pneumokokken Typ?	Cibazol Dagenan	nach 16 Tagen	vor Behandlung	Resorption in 45 Tagen
A. H. 65j.	♂	Pneumokokken Typ III	Cibazol	24 Stunden	vor Behandlung	6.—34. Tag Fieber 38°. Chir. Abszessdrainage
J. M. 52j.	♂	Streptokokkus pyogenes non hämolyticus	Elkosin	keine	vor Behandlung	Empyem + Abszess. Bülau + Abszessdrainage, Exitus 27 Tage nach Operation

Unter der Behandlung auftretende Lungenabszesse wurden nicht beobachtet. Bei allen Fällen muss die Abszessbildung bereits vor Therapiebeginn angenommen werden. Auf den ausgebildeten Abszess ist die Therapie mit Sulfonamiden wirkungslos.

Meningitis.

1 Fall, H. E. Auftreten einer Meningitis terminal beim 3. Pneumorezidiv. Bei der Sektion wurde eine eitrige Leptomeningitis gefunden mit Streptococcus pyogenes non haemolyticus (microbe de sortie?). (Dieser Fall ist auch in den Tabellen bei den Todesfällen und Rezidiven aufgeführt, siehe auch *Grumbach* und *Hegglin*, Fall 1.)

Thrombophlebitis.

Zweimal trat eine Thrombophlebitis auf = 0,6% (*Hegglin* 1%).

Zusammenfassend ergibt die statistische Auswertung der Pneumoniekomplikationen keine Anhaltspunkte dafür, dass dieselben in letzter Zeit unter der Sulfonamidtherapie häufiger geworden wären.

Die Resorption des Infiltrates

Bei 295 akuten primären Pneumonien konnte die Resorptionszeit nachkontrolliert werden. Dabei handelte es sich in 150 Fällen um Pneumokokkenpneumonien.

Tabelle 16.

Resorptionszeit, gerechnet von der Entfieberung an.

	Alle 295 Fälle: Anzahl	in %		150 Pneumokokkenpneum.: Anzahl	in %	
Resorption innert 1 Woche	23	7,8		11	7,3%	
„ „ 2 Wochen	76	25,8	62,4%	36	24,0%	59,3%
„ „ 3 „	85	28,8		42	28,0%	
„ „ 4 „	53	18,0%		24	16,0%	
„ „ 5 „	33	11,2%		22	14,7%	
„ länger als 5 „	25	8,4%		15	10,0%	

Zwischen den Pneumokokkenpneumonien und den durch andere Erreger hervorgerufenen Pneumonien ergibt sich in bezug auf die Resorptionszeit kein Unterschied.

Die Zahlen der Tabelle 16 sind ungünstiger als die von *Hegglin*, welcher bei 242 Pneumokokkenpneumonien folgende Resultate erhielt:

Tabelle 17.

Resorption in 1 Woche	39 = 16,1%
„ in 2—3 Wochen	177 = 73,1%
„ in 4 Wochen	5 = 2,1%
„ länger als 4 Wochen	21 = 8,7%

Eine grosse Fehlerquelle in unserem Material liegt aber darin, dass die Nachkontrollen in zu grossen Abständen vorgenommen wurden, so dass sich fälschlicherweise manchmal eine gegenüber der Wirklichkeit verlängerte Resorptionszeit ergibt.

Die Tatsache bleibt aber bestehen, dass 10% der Pneumokokkenpneumonien eine länger als 5 Wochen bedingende Resorptionszeit benötigen. Da andere sulfonamidbehandelte Fälle sehr rasch resorbieren und schon vor der Sulfonamidära entsprechende Zeiten beobachtet wurden, möchten wir die lange Resorptionsdauer nicht dem Sulfonamid zur Last legen, sondern auf individuelle Faktoren zurückführen.

Hat der Zeitpunkt des Therapiebeginnes einen Einfluss auf die Resorptionsdauer? Diese Frage sucht Tabelle 18 zu beantworten.

Tabelle 18.

	Krankheitstage bei Einsetzen der Therapie: 1	2	3	4	5	6	7	8	länger
Resorption in 1 Woche	6	9	6	1	1	—	—	—	—
„ „ 2 Wochen	9	24	13	11	6	6	2	2	3
„ „ 3 „	7	19	22	10	6	6	5	4	6
„ „ 4 „	2	12	12	7	7	2	1	2	8
„ „ 5 „	1	4	12	6	4	4	—	1	1
„ „ 5 „	3	5	2	3	2	3	2	—	5

Tabelle 18 lässt recht deutlich erkennen, dass bei den Fällen mit kürzerer Resorptionszeit die Therapie frühzeitig eingesetzt hat. Diese Feststellung ist ein gewichtiges Argument für die Forderung einer möglichst frühzeitigen Therapie.

Tabelle 19.

Die Resorptionszeit bei den einzelnen Pneumokokkentypen.

Pneumokokken	Resorption in Wochen: 1	2	3	4	5	länger
Typ I.....	1	4	17	3	6	2
„ II.....	1	5	1	3	1	2
„ III.....	—	6	3	4	3	1
„ IV.....	1	2	2	1	—	1
„ V.....	1	—	1	—	1	1
„ VI.....	—	2	—	1	—	—
„ VII.....	—	4	1	1	4	—
„ VIII.....	1	—	4	3	1	1
„ IX.....	1	1	2	2	—	2
„ X.....	—	1	—	1	1	—
„ XII.....	1	1	—	—	—	—
„ XIII.....	—	1	—	—	—	1
„ XIV.....	—	1	—	—	—	—
„ XV.....	1	—	—	—	—	—
„ XVI.....	—	1	—	1	—	1
„ XVII.....	—	—	—	—	1	—
„ XVIII.....	—	1	1	—	—	—
„ XIX.....	—	—	1	2	—	—
„ XXI.....	—	2	—	—	—	—
„ XXIV.....	—	1	1	1	—	—
„ XVIII.....	1	—	1	—	—	1
nicht typisiert...	3	2	7	1	4	2

2 Empyeme heilten unter Punktion und Spülung mit Cibazol.
6 Empyeme heilten nach Büleaudrainage..
1 Empyem heilte nach Bülaudrainage und Thorakotomie.
1 Pat. starb 27 Tage nach Bülaudrainage und Abszesseröffnung.

Lungenabszess

trat früher in 4—5% der Pneumonien auf (*Musser* und *Norris*, *Berry* u. a.). Bei unseren 318 Pneumonien wurde 4mal ein Lungenabszess beobachtet (1,3%), davon kam 1 Pat. ad exitum.

Ein Einfluss der verschiedenen Pneumokokkentypen auf die Resorptionszeit ist nicht nachzuweisen.

Die Sulfonamidtherapie der sekundären Pneumonien

Zu den sekundären Pneumonien werden alle die Formen gerechnet, die im Verlaufe anderer Krankheiten auftreten.

Die sekundäre Pneumonie kann als Folge von Veränderungen an den Bronchien (Bronchiektasien) oder von Lungenstauungen (z. B. bei Herzkrankheiten) auftreten.

Besonders bei Herzkrankheiten ist es oft willkürlich, ob man sie bei den Pneumonien oder bei den Herzkrankheiten aufführen will. Stirbt ein herzkranker Patient an einer Pneumonie, so wird er eben als Pneumonietodesfall gezählt, auch wenn er vermutlich in kurzer Zeit an seinem Herzleiden gestorben wäre.

Die Prognose ist daher bei den sekundären Pneumonien eine weit schlechtere als bei den akuten primären Pneumonien, da durch Sulfonamidtherapie die Grundkrankheit nicht beeinflusst wird. Diese Tatsache kommt eindrücklich in Tab. 20 zum Ausdruck. Bei den höheren Altersklassen handelt es sich fast immer um eine Pneumonie bei Herzinsuffizienz; darum sind diese ganz besonders mit einer hohen Mortalität belastet.

Tabelle 20.

Verteilung der Altersklassen bei den sekundären Pneumonien.

Alter Jahre	Anzahl	davon Anzahl	gestorben in %
21—30	1	—	—
31—40	5	2	40 %
41—50	4	—	—
51—60	6	2	33,4%
61—70	15	6	40 %
71—80	14	9	64,5%
81—90	3	3	100 %

Die Pneumonieerreger bei den sekundären Pneumonien sind in Tab. 21, der Anteil der verschiedenen Pneumokokkentypen in Tab. 22 dargestellt.

Tabelle 21.

Pneumokokken	21
Streptokokken	3
Pfeifferbazillen	2
Unklare Aetiologie	22
Total	48

Tabelle 22.

Die Pneumokokkentypen.

Typ	Fälle	Typ	Fälle	Typ	Fälle
I	1	VIII	1	XX	1
II	1	IX	2	XXII	1
III	5	XVII	1	XXV	1
IV	1	XVIII	1	XXXII	1
VII	1	XIX	1	nicht typisiert	2

Bei den Todesfällen war Typ III nur 1mal beteiligt.

Die Todesfälle bei den sekundären Pneumonien

Von 48 Patienten sind 22 gestorben; von diesen starben 6 Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Klinikaufnahme und werden daher nicht mitgerechnet.

Es bleiben noch 16 Todesfälle auf 42 sekundäre Pneumonien = *38%*.

Tabelle 23.

Die Fälle verteilen sich folgendermassen:

Pneumonie bei	Anzahl	gest.	innert 24 Std. gest.
Herzinsuffizienz	32	18	4
Vitium cordis mit Lungeninfarkt	2	1	—
Bronchiektasien	5	1	1
Traumatische Pneumonien	3	—	—
Diabetes und Arteriosklerose	1	—	—
Metastasierende Magen-Ca. + Leukopenie	1	1	1
Bürgersche Krankheit von Herz + Lunge	1	1	—
Diff. Glomerulonephritis	1	—	—
Schw. Aethylismus	1	—	—
Chron. asthmoide Bronchitis	1	—	—

Die Nebenwirkungen der Sulfonamide

Auch in diesem Abschnitt soll nur ein Vergleich gegenüber früher in bezug auf Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen vorgenommen werden. Dagegen besteht nicht die Absicht, das Problem allseitiger zu bearbeiten.

Seit der Entdeckung des Sulfapyridins war es das Ziel der Forschung, Präparate von gleicher optimaler Wirksamkeit mit geringeren Nebenwirkungen zu entwickeln. Es hat sich gezeigt, dass sich die therapeutische Wirksamkeit und der Wirkungsbereich der optimalen Sulfonamide bei der üblichen Dosierung kaum steigern lassen und dass eine Verbesserung hauptsächlich indirekt durch eine Verminderung der Nebenwirkungen zu erwarten ist. Besonders gilt das für die schädigende Wirkung einzelner Sulfonamidpräparate auf das Blutbild. Man hat anderseits gelernt, z. B. die Steinbildung in den abführenden Harnwegen, mit Hämaturie und Anurie, zu vermeiden, indem man darauf achtet, dass die Patienten während der Behandlung reichlich Flüssigkeit zu sich nehmen.

Tabelle 24.

Nebenwirkungen der Sulfonamide.

	Cibazol	Dagenan	Irgafen	Diazil	Elkosin	Andere Präp.
Erbrechen	26 %	50%	6,8%	7,6%	3,4%	10%
Exantheme	13 %	—	—	1,2%	—	—
Episkleritis	2,9%	—	—	—		—
Verwirrtheitszustand	—	3%	—	—	—	—
Drug fever	11 %	—	9%	1,2%	—	—

Mit Irgafen, Diazil und Elkosin sind Präparate in den Handel gekommen, bei denen das lästige *Erbrechen* viel seltener geworden ist. Diese an sich harmlose Nebenwirkung führt doch oft dazu, dass wegen unüberwindlichem Widerwillen des Patienten das Medikament abgesetzt werden muss.

Die beim Cibazol häufigen *Hauterscheinungen* wurden beim Diazil nur einmal beobachtet (*Hegglin* und *Moeschlin* 4%), bei Dagenan, Irgafen und Elkosin in keinem Fall.

Ob ein *Arzneifieber* vorgelegen hat oder ob das Fieber noch auf den Grundprozess zurückgeführt werden muss, lässt sich, wenn begleitende Haut- oder Bindehauterscheinungen fehlen, durch eine spätere Belastung mit 1 g des verwendeten Präparates entscheiden. Diese Belastung ist beim vorliegenden Material nur in wenigen Fällen gemacht worden, auch ist die Zahl der Beobachtungen zu klein, um brauchbare Vergleichswerte zu bekommen. Beim Elkosin wurde Arzneifieber nicht beobachtet (*Gsell* sah bei 350 mit Elkosin behandelten Fällen kein Arzneifieber).

Tabelle 25.

Einfluss auf das Blut.

	Cibazol	Dagenan	Irgafen	Diazil	Elkosin	Andere Präp.
Cyanose	—	12,5%	11,5%	—	—	40%
Innenkörper:						
bis 50‰	—	6 %	16 %	5%	—	40%
50‰—100‰	—	3 %	—	—	—	10%
100‰—200‰	—	3 %	7 %	—	—	20%

Bei Cibazol und Elkosin wurde nie Innenkörperbildung beobachtet. 4 von 79 mit Diazil behandelten Patienten wiesen Innenkörper auf (max. 29 ‰). *Hegglin* und *Moeschlin* fanden unter 150 mit Diazil behandelten Fällen 2mal Innenkörper, nur bei sehr hoher Dosierung.) Ueber 200 ‰ Innenkörper wurden nicht beobachtet.

Ein Abfall des Hämoglobins von 10—15% trat bei allen Sulfonamidpräparaten in ca. 10% der Fälle ein, während oft unter der Behandlung ein Ansteigen des Hämoglobins um gleiche Werte gesehen wird. Es handelt sich daher möglicherweise um eine Wirkung der Infektion und nicht um eine Schädigung durch das Medikament.

Agranulozytose wurde nie gesehen.

Bei einem Fall von perniziöser Anämie, der wegen einer Pneumonie mit Cibazol behandelt wurde, zeigte sich kein Einfluss auf das Blutbild.

Bei einem Patienten, der trotz der Pneumonie eine Leukopenie von 1300 hatte, stiegen die Leukozyten unter der Behandlung mit Cibazol auf 3500 an.

Komplikationen der Harnwege

Kristallbildung im Urin wurde bei Dagenan und Cibazol in 6% der Fälle beobachtet, dagegen nie bei Diazil und Elkosin *(Hegglin* und *Moeschlin, Gsell)*. Ernstere Nebenerscheinungen, wie Hämaturie und Anurie, sind selten geworden; bei den neueren Präparaten durch bessere Löslichkeit, bei Cibazol und Dagenan durch reichliche Flüssigkeitszufuhr.

Stärkere *Hämaturie* wurde bei Cibazol und Dagenan je 1mal, *Anurie* vorübergehend bei Cibazol 1mal beobachtet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Beobachtungen von Nebenwirkungen bei der Sulfonamidtherapie gegenüber früher seltener geworden sind. Diese Tatsache beruht einmal darauf, dass bei den schon früher verwendeten Präparaten (Sulfapyridin und Sulfathiazol) wirksamere Gegenmassnahmen getroffen werden (weniger hohe Dosierung, reichlich Flüssigkeitszufuhr usw.) und andernteils Präparate mit geringeren toxischen Nebenwirkungen verwendet werden.

Zusammenfassung

An Hand von 496 Fällen wird über die Ergebnisse der Pneumoniebehandlung mit Sulfonamiden an der Zürcher Medizinischen Universitätsklinik in der Zeit vom Oktober 1941 bis August 1944 berichtet.

Die Arbeit stellte sich zur Aufgabe, einerseits die gebräuchlichen Sulfonamidpräparate in bezug auf Wirkung und Nebenwirkungen miteinander zu vergleichen, anderseits die Behandlungsresultate dieser Periode einer früheren Periode (1938 bis Oktober 1941) gegenüberzustellen. Der Ausgangspunkt zur Arbeit war die vielfach geäusserte Vermutung, dass die Chemoresistenz der Pneumokokken, ähnlich wie diejenige der Gonokokken ebenfalls zugenommen habe.

Es wird darauf aufmerksam gemacht, dass statistische Nachuntersuchungen nur dann gültige Vergleichswerte liefern, wenn man sich in der Einteilung der Fälle an die Einteilung des Voruntersuchers hält und von einem gleichwertigen Ausgangsmaterial ausgeht. In Anlehnung an die Einteilung *Hegglins* werden die akuten primären Pneumonien getrennt von den sekundären Pneumonieformen besprochen.

Von den 496 behandelten Pneumonien kamen 130 bereits afebril in die Klinik. Diese 130 Fälle wurden bei der weiteren Untersuchung ausser Betracht gelassen und nur bei der Berechnung der Gesamtletalität berücksichtigt. Von den verbleibenden 366 Fällen waren 318 akute primäre und 48 sekundäre Pneumonien.

Es werden nun die Behandlungsresultate bei den akuten primären Pneumonien besprochen. Als ein einfaches und zuverlässig zu bewertendes Kriterium für die Wirkung der Chemotherapie wurde die Beeinflussung der Temperatur untersucht.

Von allen 318 akuten primären Pneumonien entfieberten unter der Chemotherapie 61,2% innerhalb 48 Stunden. Merkwürdigerweise wird dieses Resultat nicht besser, wenn man der Berechnung nur die pneumokokkenbedingten Pneumonien zugrundelegt. Man kann das so erklären, dass ein Teil der nicht pneumokokkenbedingten Pneumonien entweder auch auf die Therapie mit Sulfonamiden anspricht oder dass manche verhältnismässig rasch spontan nach einigen Tagen entfieberten, ob behandelt oder nicht, am 7. bis 12. Krankheitstag und bestätigten damit die früheren Erfahrungen.

Es wird gezeigt, dass bei frühzeitiger Behandlung die Entfieberung im allgemeinen rascher erfolgt und auch die Mortalität kleiner ist. Von 175 in den ersten 3 Tagen behandelten Patienten starben 4 = 2,3%. Von 143 Kranken, die erst nach dem 3. Krankheitstag in Behandlung kamen, starben 6 = 4,2%.

Von den beobachteten 496 Pneumoniepatienten sind 31 = 6,3% gestorben. Diese Zahl entspricht der Gesamtletalität aller an der Zürcher Klinik in der Zeit vom Oktober 1941 bis August 1944 behandelten Pneumonien (akute primäre und sekundäre Pneumonien) und entspricht auffallend den Resultaten *Hegglins*, welcher 1938 bis Oktober 1941 unter 511 Pneumonien total 31 Todesfälle = 6,2% feststellte. Wenn man nur die akuten primären Pneumonien berücksichtigt, ist die Letalität viel kleiner. Von 318 Patienten sind 10 gestorben = 3,1%. 4 von diesen kamen bereits moribund in die Klinik und waren weniger lang als 18 Stunden in Behandlung; diese 4 Todesfälle können daher kaum einem Versagen der Chemotherapie zur Last gelegt werden.

Wenn die sekundären Pneumonieformen und die zu spät in die Klinik eingewiesenen Patienten nicht mitgezählt werden, bleiben 6 Todesfälle auf 318 Pneumonien = 1,9%.

Die Resultate bei den sekundären Pneumonien sind wesentlich schlechter. Das hängt davon ab, dass bei diesen Pneumonieformen die Grundkrankheit durch die Chemotherapie nicht beeinflusst wird. Es handelt sich dabei meist um eine Pneumonie bei Herzinsuffizienz; daher sind auch die höheren Altersklassen besonders mit einer hohen Mortalität belastet.

Von 48 Patienten mit einer sekundären Pneumonie starben 22, davon 6 innert den ersten 24 Stunden. Werden diese 6 nicht mitgerechnet, stellt sich die Mortalität bei den sekundären Pneumonien auf *38%*.

Die Pneumoniekomplikationen haben an Zahl gegenüber früher nicht zugenommen. Es konnte auch in keinem Fall mit Sicherheit beobachtet werden, dass sich ein Empyem oder ein Lungenabszess *unter* der Behandlung ausgebildet hätte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei der Pneumoniebehandlung mit optimalen Sulfonamiden im Zeitraum vom Oktober 1941 bis August 1943 eine fassbare Verminderung der Wirksamkeit weder in bezug auf die Letalität, noch in bezug auf den klinischen Verlauf gegenüber der Zeit vor 1941 festgestellt werden kann. Die Nebenwirkungen der Sulfonamide sind geringer geworden. Von ernsteren Nebenwirkungen wurde nur einmal eine vorübergehende Anurie beobachtet.

Das liegt zum Teil daran, dass die neueren Präparate weniger Nebenerscheinungen machen, als auch daran, dass man gelernt hat, gewisse schädliche Wirkungen zu vermeiden, wie zum Beispiel die Steinbildung in den Harnwegen, indem man durch reichliche Flüssigkeitszufuhr darauf achtet, dass ein Auskristallisieren von Sulfonamiden im Urin unmöglich wird.

Literatur

Berry: Clin. North Am., 1920, zit. n. Hegglin.
Gaisford: Proc. Soc. Med. Lond. **32,** 1070, 1939.
Grumbach und Hegglin: Schw. med. Wschr. **71,** 578, 1941.
— Schw. med. Wschr. **72,** 1369, 1942.
Gsell: Schw. med. Wschr. **70,** 342, 1940.
— Schw. med. Wschr. **73,** 692, 1943.
— Schw. med. Wschr. **74,** 1095, 1944.
Gsell und Engel: Schw. med. Wschr. **72,** 35, 1942.
Haemig und Heyden: Schw. med. Wschr. **72,** 113, 1942.

Hegler: Med. Welt, **13**, 731, 1939.
— Dtsch. med. Wschr. **66**, 281, 1940.
Hegglin: Die Chemotherapie der Pneumonien, 1942, Leipzig, Thieme.
— Schw. med. Wschr. **70**, 881, 1940.
— Schw. med. Wschr. **73**, 564, 1943.
Hegglin und Moeschlin: Schw. med. Wschr. **74**, 474, 1944.
Hegglin s. Grumbach.
Hegglin s. Löffler.
Koch: Dtsch. med. Wschr. II, 1941, zit. n. Hegglin.
Löffler: Schw. med. Wschr. **70**, 873, 1940.
— Schw. med. Wschr. **71**, 99, 1941.
— Schw. med. Wschr. **73**, 567, 1943.
Löffler und Hegglin: Schw. med. Wschr. **72**, 7, 1942.
Löffler und Hegglin: Schw. med. Wschr. **73**, 1507, 1943.
Löffler und Hegglin und Maier: Schw. med. Wschr. **69**, 617, 1939.
Markoff, N.: Schw. med. Wschr. **71**, 904, 1941.
— Schw. med. Wschr. **72**, 334, 1942.
— Schw. med. Wschr. **73**, 656, 1943.
Michaud: Schw. med. Wschr. **73**, 575, 1943.
Moeschlin: Schw. med. Wschr. **70**, 786, 1940.
— Schw. med. Wschr. **71**, 789, 1941.
— Schw. med. Wschr. **72**, 510, 1942.
Moeschlin und Hurschler: Schw. med. Wschr. **70**, 972, 1940.
Moeschlin und Steiner: Schw. med. Wschr. **74**, 928, 1944.
Musser und Norris: zit. n. Hegglin.
Reinhold, Flippin und Schwartz: Am. J. med. Science **201**, 106, 1941.
Staehelin, R.: Schw. med Wschr. 70, 885, 1940.
— Schw. med. Wschr. **73**, 549, 1943.
Wildgrube: Med Welt 1940, zit. n. Hegglin.
Wolf: Hippokrates (D.) 1940, zit. n. Hegglin.

Zum Schluss spreche ich Prof. Dr. *W. Löffler* für die Ueberlassung der Krankengeschichten meinen Dank aus.

Herrn P.-D. Dr. *R. Hegglin* danke ich für die Ueberlassung des Themas.

CURRICULUM VITAE

Ich wurde am 15. Juli 1917 in Zürich geboren, wo ich die Primarschule und das Freie Gymnasium besuchte. Maturität 1936, anschliessend Medizinstudium an der Universität Zürich. Herbst 1937 erstes, Herbst 1939 zweites propädeutisches Examen. Abschluss des Studiums mit dem Staatsexamen im Frühjahr 1943. Anschliessend arbeitete ich an der Dissertation, deren Fertigstellung durch ziemlich viel Militärdienst verzögert wurde.